COMENTARIO DE ARTÍCULO

Alimentación durante la hipotermia terapéutica neonatal, evaluada utilizando datos de la Base de Datos Nacional de Investigación Neonatal recopilados de forma rutinaria: estudio de cohorte retrospectivo basado en la población del Reino Unido

Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: a retrospective, UK population-based cohort study

Gale C, Longford NT, Jeyakumaran D, Ougham K, Battersby C, Ojha S, Dorling J.

Lancet Child Adolesc Health. 2021 Jun;5(6):408-416.

Comentario: **Dra. Felicitas Fumiere**[o]

RESUMEN

Antecedentes: la hipotermia terapéutica es el estándar de cuidado en los países de ingresos altos para los recién nacidos (RN) que nacen con signos de encefalopatía hipóxica isquémica, no obstante, la alimentación óptima durante el tratamiento, es incierta y la práctica es variable. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la alimentación durante la terapéutica de hipotermia y los resultados clínicamente significativos.

Métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo utilizando la población registrada en la Base de Datos Nacional de Investigación Neonatal del Reino Unido. Se incluyó a todos los RN ingresados en las unidades neonatales del Servicio Nacional de Salud en Inglaterra, Escocia y Gales entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2017, que recibieron hipotermia terapéutica durante 72 h o murieron durante ese período. Para el análisis se crearon grupos pareados usando puntuaciones de tendencia,

[o] Neonatóloga. Servicio de Neonatología del Hospital Juan P. Garrahan.
Correspondencia: felifumiere@gmail.com
Conflictos de interés: ninguno que declarar.
ORCID: 0000-0002-5859-2593
Recibido: 8 de junio de 2021.
Aceptado: 23 de septiembre de 2021.

y se compararon los resultados en los RN que fueron alimentados versus no alimentados por vía enteral durante la hipotermia terapéutica.

El resultado primario fue enterocolitis necrotizante grave, confirmada ante la necesidad de intervención quirúrgica o porque haya causado la muerte.

Los resultados secundarios incluyeron enterocolitis clínica (definida en RN que recibieron al menos 5 días consecutivos de antibióticos y no recibieron aporte enteral durante su estancia en la unidad neonatal), infección de aparición tardía (definida como 5 días consecutivos de tratamiento antibiótico a partir del día 3 de vida), supervivencia al alta, medidas de alimentación con leche materna, y duración de la estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Resultados: 6030 neonatos recibieron tratamiento de hipotermia terapéutica, de los cuales 1873 (31,1 %) fueron alimentados durante el tratamiento, 7 (0,1 %) RN fueron diagnosticados con enterocolitis necrotizante grave y el número fue demasiado pequeño para que realizaran análisis adicionales.

Se seleccionaron 3236 (53,7 %) niños para el análisis (1618 pares); se logró un buen equilibrio para todas las variables de fondo registradas. La enterocolitis clínica fue rara en ambos grupos (incidencia 0,5 % [IC95%: 0,2-0,9] en el grupo alimentado versus 1,1 % [0,7-1,4] en el grupo no alimentado).

El grupo de alimentación enteral tuvo menos infecciones de aparición tardía, (diferencia –11,6 % [IC95% –14,0 a –9,3]; p <0,0001), tuvo mayor supervivencia al alta, (5,2 % [3,9–6,6]; p <0,0001), mayor proporción de lactancia materna al alta (8,0 % [5,1–10,8]; p <0, 0001), y estadías en la unidad de cuidados intensivos neonatales, más cortas, (–2,2 [–3,0 a –1,2] días; p <0,0001) en comparación con el grupo no alimentado.

Interpretación: la enterocolitis necrotizante es rara en neonatos que reciben hipotermia terapéutica. La alimentación enteral durante la hipotermia es segura y se asocia con resultados beneficiosos en comparación con no alimentar. En base a estos hallazgos, los autores apoyan la alimentación con leche durante la hipotermia terapéutica.

COMENTARIO

La hipotermia terapéutica es actualmente el estándar de cuidado en pacientes de 36 semanas de edad gestacional o más, que sufren encefalopatía moderada o grave secundaria a un evento hipóxico-isquémico.

Esta terapéutica ejerce un efecto neuroprotector actuando a diferentes niveles en la cascada que sigue al evento hipóxico centinela, disminuye el daño a nivel cerebral y, como consecuencia, la morbimortalidad neonatal. Se ha demostrado una reducción en el metabolismo energético cerebral, una reducción en la liberación y acumulación de neurotransmisores excitatorios, limitación de la acumulación de calcio intracelular, disminución en la producción de radicales libres, y reducción del proceso inflamatorio como así también de la apoptosis celular neuronal.[1]

La separación precoz, la imposibilidad de iniciar el contacto piel a piel (COPAP) por la emergencia neonatal, así como también el eventual tratamiento antibiótico temprano, hacen que se produzcan cambios en la taxonomía del microbioma intestinal con potenciales efectos deletéreos sobre la salud de estos recién nacidos. La microbiota neonatal influye sobre el desarrollo neurológico y cognitivo, siendo el calostro el principal proveedor a nivel postnatal.[2-5]

En cuanto al neurodesarrollo, conocemos que la leche humana posee numerosos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga como el ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA) que se depositan especialmente a nivel del cerebro y la retina. Estos son requeridos para una adecuada neurotransmisión y están involucrados en la arborización dendrítica y en la reparación luego de una lesión celular. El DHA, además de intervenir en procesos de neurogénesis y neurotransmisión, tiene un papel protector frente al estrés oxidativo y el daño celular.[6-8]

Se ha evidenciado asimismo que el tiempo de hipotermia terapéutica reduce el flujo sanguíneo a nivel de la arteria mesentérica y celíaca. Esto, sumado al desconocimiento del impacto que el evento hipóxico ha tenido a nivel intestinal, hace del inicio de la alimentación enteral un gran desafío mostrando como consecuencia una enorme variabilidad en la práctica clínica según cada centro.[9]

El estudio de Gale y col., analiza datos de una cohorte retrospectiva significativa que muestra la alimentación enteral como segura y presenta eventualmente beneficios en comparación a la no alimentación; si bien en ambos grupos la enterocolitis necrotizante ha sido rara, se observa una incidencia menor en el grupo de los alimentados. También se ha demostrado menor incidencia de infección, menor duración de nutrición parenteral y días con catéteres centrales, mayor índice de amamantamiento, menor estancia hospitalaria y mayor supervivencia al alta en el grupo en los recién nacidos que recibieron aportes enterales durante la hipotermia (*Tabla 1*).

Tabla 1. *Resultados para los recién nacidos alimentados por vía enteral versus no alimentados por vía enteral durante la hipotermia terapéutica*

	Sin alimentación enteral (n = 1618) % (IC95 %)	**Alimentado por vía enteral (n = 1618) % (IC95 %)**
Enterocolitis necrotizante (definición pragmática)	1,1 (0,7–1,4)	0,5 (0,2–0,9)
Infección de aparición tardía (con cultivo positivo)	0,5 (0,2–0,7)	0,3 (0,04–0,4)
Infección de aparición tardía (por definición)	28,4 (26,7–30,0)	16,7 (15,0–18,4)
Hipoglucemia	18,1 (16,7–19,5)	16,6 (15,0–18,3)
Supervivencia al alta	90,8 (89,7–91,8)	96,0 (95,0–96,8)
Lactancia al alta	46,7 (44,8–48,5)	54,6 (52,4–56,8)
Tiempo de estadía, en días	14,8 (14,2–15,5)	12,7 (12,0–13,3)
Inicio de la lactancia materna, en días ‡	8,7 (8,4–9,0)	7,3 (6,9–7,7)
Primera leche materna, en días ‡	5,4 (5,4–5,5)	3,3 (3,2–3,4)
Duración de la nutrición parenteral, en días	3,7 (3,5–3,8)	3,0 (2,7–3,4)
Duración de la vía venosa central, en días	5,5 (5,3–5,7)	4,3 (4,1–4,5)
Puntaje de DE del peso para la EG al alta de la UCIN	-0,60 (-0,65 a -0,55)	-0,54 (-0,59 a -0,48)

IC95 %: intervalo de confianza del 95 %; † la lactancia materna se refiere a la succión del pecho y no incluye a los bebés que recibieron leche materna extraída, con biberón; ‡ la primera leche materna incluye la recepción de la leche materna por biberón; DE: desvío estándar; EG: edad gestacional; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
***Adaptado de**: Gale C y cols. Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: a retrospective, UK population-based cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2021 Jun;5(6):408-416.*

En el grupo de los que recibieron alimentación, esta fue predominantemente leche materna o leche de banco, aunque también se han utilizado fórmulas comerciales no contando con datos sobre cuál fue el tipo de sucedáneo utilizado.

Los registros obtenidos fueron incompletos para determinar los métodos de alimentación implementados, volúmenes aportados al comienzo de esta, ni la velocidad de incremento del volumen.

Si bien en este estudio no se realizó comparación de resultados en alimentados con fórmulas comerciales *vs*. leche materna, existe evidencia suficiente para jerarquizar la alimentación con leche humana también en esta población. Los profesionales que asistimos en las unidades de cuidados intensivos neonatales deberíamos sumar esfuerzos para protocolizar la alimentación durante la hipotermia terapéutica, priorizando la alimentación con leche materna o leche de banco en los casos donde la leche de la propia madre no estuviese disponible, ya que esta intervención no sólo ha demostrado ser segura sino, además, beneficiosa.[6]

El inicio de la alimentación enteral como así también los volúmenes de alimentación óptima continúan siendo inciertos. Son necesarios más estudios a futuro que ofrezcan evidencia para formular guías de práctica clínica unificadas.

REFERENCIAS

1. Cotton M, Goldberg R. Hipotermia en asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico isquémica. En: Sola, A. Cuidados Neonatales, Cap. XVIII, Sección 6, Vol II, Buenos Aires, 1° ed. Edimed, 2011.p.1137.
2. Cong X, Henderson WA, Graf J, McGrath JM. Early Life Experience and Gut Microbiome: The Brain–Gut–Microbiota Signaling System. *Adv Neonatal Care*. 2015; 15(5):314–23.
3. Sherman MP, Zaghouani H, Niklas V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatr R*es. 2015; 77(1-2):127-35.
4. Niemarkt HJ, De Meij TG, van Ganzewinkel CJ, de Boer NKH, et al. Necrotizing Enterocolitis, Gut Microbiota, and Brain Development: Role of the Brain-Gut Axis. *Neonatology*. 2019; 115(4):423-31.
5. Lechner BE, Vohr BR. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed Human Milk: A Systematic Review. *Clin Perinatol*. 2017; 44(1):69-83.
6. Díaz J, dos Santos E, Ramos Lombardo N, Argés L, et al. Abordaje Nutricional Durante los 1000 Días Críticos. 2da ed. Mendoza. Editorial Umaza. 2020.p.151-9.
7. Moubareck CA. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients*. 2021; 13(4):1123.
8. Gil-Campos M, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73(3):142.e1-8.
9. Sakhuja P, More K, Ting JY, Sheth J, et al. Gastrointestinal hemodynamic changes during therapeutic hypothermia and after rewarming in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol*. 2019; 60(6):669-75.